

この添付文書をよく読んでから使用すること。

体外診断用医薬品

承認番号：22500AMX01779000

※2017年4月改訂（第5版）

※2016年4月改訂（第4版）

PIVKA-II キット

ピコルミ PIVKA-II MONO

【全般的な注意】

1. 本製品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないこと。
2. 診断に際しては、臨床症状や、他の検査の結果などを合わせて総合的に判断すること。
3. PIVKA-II は肝細胞癌の腫瘍マーカーであり、本製品は肝細胞癌の診断補助として用いる。したがって、本製品の測定値だけから肝細胞癌の確定診断はできない。
4. 添付文書以外の使用方法については保証をしない。
5. キャリブレーター及び標準抗原にはヒト由来成分が含まれており、感染の危険があるので感染性のあるものとして取り扱うこと。
6. 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用すること。
7. 全操作を熟知した後に測定を行うこと。
8. 本製品には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれている。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。

【形状・構造等（キットの構成）】

試薬名	内容・性状	容量	数量
抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液	抗PIVKA-IIマウスモノクローナル抗体を結合したフェライトビーズ	3 mL／バイアル	1 本
ルテニウム標識抗プロトロンビンモノクローナル抗体液	ルテニウム錯体を標識した抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体	24mL／バイアル	1 本
キャリブレーター	PIVKA-II 抗原1,000mAU/mL（凍結乾燥品）	1 mL／バイアル（溶解後）	1 本
反应用溶液	Hepesを含む緩衝液	15mL／バイアル	1 本

別売品

試薬名	内容・性状	容量	数量
標準抗原（6濃度）	PIVKA-II 抗原 0mAU/mL、10mAU/mL、100mAU/mL、1,000mAU/mL、10,000mAU/mL、50,000mAU/mL（凍結乾燥品）	各 1 mL／バイアル（溶解後）	各 1 本（計6本）
B F 洗浄液	塩化ナトリウムを含む緩衝液	2 L／ボトル	1 本
発光電解液	リン酸二水素カリウムを含む緩衝液	2 L／ボトル	1 本

【使用目的】

血清又は血漿中の異常プロトロンビン（PIVKA-II）の測定（悪性腫瘍の診断の補助等）

【測定原理】

抗PIVKA-IIマウスモノクローナル抗体を結合したビーズを固相とし、電気化学的変化で発光するルテニウム（Ru）錯体を標識した抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体を用いたサンドイッチ法による電気化学発光免疫測定法（ECLIA：Electro-chemiluminescence immunoassay）を原理としている。

〈第一反応〉

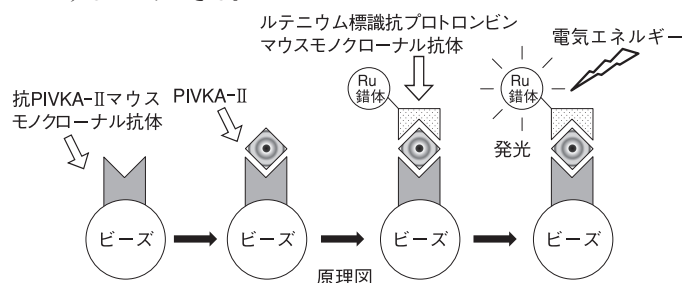
抗PIVKA-IIマウスモノクローナル抗体結合ビーズと検体を反応させると、検体中のPIVKA-IIがビーズの抗PIVKA-IIマウスモノクローナル抗体と結合する。

〈第二反応〉

ビーズを洗浄後、ビーズに結合したPIVKA-IIにルテニウム標識抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体を反応させると、サンドイッチ状に結合する。

〈発光〉

ビーズを洗浄後、電極上にて電気エネルギーを加えると、PIVKA-IIを介してビーズに結合したルテニウム標識抗プロトロンビンマウスモノクローナル抗体量に応じて、ルテニウム錯体が発光する。この発光を計測することにより、検体中のPIVKA-II量を正確に測定することができる。



※【操作上の注意】

1. 測定試料の性質、採取法

- (1) 検体には血清又は血漿を用いること。
- (2) 腐敗、変性等の保存状態の悪い検体は使用しないこと。
- (3) 検体は、よく混和した後に測定に用いること。特に凍結融解後の検体は、成分が均一になっていないことがあるので注意すること。
- (4) フィブリンクロット等不溶解物の存在、検体間の汚染等の要因により測定値が影響を受ける場合があるので注意すること。フィブリンクロット等の不溶解物が含まれている場合は、遠心又は濾過により除去してから測定すること。
- (5) 急速凝固促進剤が入った一部の採血管は測定値に影響を与えます。

2. 妨害物質・妨害薬剤

- (1) ビタミンK剤を投与された患者の検体では、PIVKA-II量が減少することがあるので注意すること。
- (2) ビタミンK拮抗剤（ワルファリン等）及び抗生物質の投与によりPIVKA-II量が上昇することがあるので注意すること。
- (3) 持続飲酒しているアルコール性肝障害患者においては、PIVKA-IIが陽性（カットオフ値以上）となることがあるので、注意すること。 (8)

(4) ヘモグロビンの影響

489.0mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。

(5) ビリルビンの影響

遊離型ビリルビンは19.1mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。また、抱合型ビリルビンは20.0mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。

(6) 乳びの影響

1440ホルマジン濁度まで、何ら影響は認められなかった。

3. キャリブレーターは検体測定の都度に測定すること。

4. 本製品は、ECLIA自動測定装置「ピコルミⅡ」、「ピコルミⅢ」等の専用試薬である。

5. 本製品の調製に用いる精製水については、細菌による汚染に注意し、できるだけ速やかに使用すること。

（裏面につづく）

6. ピペット類による秤量精度は測定精度に反映するので、器具の選定とその操作には十分注意すること。また、検体及び異なる試薬相互の汚染による誤差を防止するため、これらの注入にあたっては同一ピペット及び同一チップの使用は避けること。
7. 本製品は用時調製を原則とし、開封・調製後の保存に際し以下の注意をする。
- (1) 開封した抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液及びルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液はキャップをして、また、調製したキャリブレーター液及び標準抗原液はゴム栓をして、2～10℃に保存し1ヵ月以内に使用すること。なお、抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液は倒置保存しないこと。
- (2) 反応用溶液はキャップをして2～10℃に保存する。なお、保存中に沈殿物又は浮遊物が出ることもあるが反応に差しつかえない。
- (3) ルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液は、外箱開封後は遮光保存する。
8. 検体を反応管に注入するとき、泡立てないこと。
9. 抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液及びルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液は測定装置にセットする前に、泡立てることなく、緩やかに攪拌する。泡が立った場合は測定に影響を及ぼすので除去してセットすること。

【用法・用量（操作方法）】

1. 必要とする器具及び装置

- (1) ピペット
20、100 μ L用マイクロピペット並びに1 mL用ピペット
- (2) 測定装置
ECLIA自動測定装置「ピコルミⅡ」、「ピコルミⅢ」等
- (3) 反応管
ピコルミ反応管

2. 試薬の調製

- (1) 抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液
そのまま用いる。
- (2) ルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液
そのまま用いる。
- (3) キャリブレーター
キャリブレーター1バイアルに1 mLの精製水を加えて溶解し、キャリブレーター液とする。
- (4) 反応用溶液
そのまま用いる。
- (5) 標準抗原（6濃度）
標準抗原各1バイアルに1 mLの精製水を加えて溶解し、各濃度の標準抗原液とする。
- (6) BF洗浄液
そのまま用いる。
- (7) 発光電解液
そのまま用いる。

3. 操作方法

- (1) 測定数の反応管を用意して、すべての反応管に反応用溶液を100 μ Lずつ注入する。
- (2) 反応用溶液（ブランク用）及び標準抗原液あるいはキャリブレーター液を20 μ Lずつそれぞれ2本の反応管に注入する。
- (3) 検体を20 μ Lずつ残りの反応管に注入する。
（以下の操作はECLIA自動測定装置内で自動的に行われる。）
- (4) 抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液を25 μ L注入する。
- (5) 温度30 $\pm$ 2℃で約9分間の反応を行う。反応中は一定の間隔で数秒間の反応液の攪拌を行う。（第一反応）
- (6) 反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
- (7) 反応管にBF洗浄液を350 μ L注入し、攪拌する。
- (8) 反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
- (9) (7)～(8)の操作をもう一度繰り返す。
- (10) 反応管にルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液を200 μ L注入する。
- (11) 温度30 $\pm$ 2℃で約9分間の反応を行う。反応中は一定の間隔で数秒間の反応液の攪拌を行う。（第二反応）
- (12) 反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
- (13) 反応管にBF洗浄液を350 μ L注入し、攪拌する。

- (14) 反応管に磁石を接近させ、反応管壁にビーズを集めた後、反応管内の液を吸引除去する。
- (15) (13)～(14)の操作をもう一度繰り返す。
- (16) 反応管に発光電解液を300 μ L注入し、ビーズをフローセル電極に導き、発光量を測定する。
- (17) PIVKA-II濃度が自動定量される。

【測定結果の判定法】

1. 健康成人の基準値

健康成人の基準上限値は28mAU/mLである。 (⑦)

2. カットオフ値

肝細胞癌、肝硬変、慢性肝炎患者における感度、特異性より算定したカットオフ値は40mAU/mLとした。 (⑦)

「判定上の注意」

自己免疫疾患患者等の検体では非特異反応を呈することがあるので、測定結果の判定は他の検査や臨床症状等を考慮して総合的に判断すること。

【臨床的意義】

PIVKA-IIは血液凝固因子の第Ⅱ因子のPIVKA体であり、肝細胞癌で特異的に上昇する。AFPとは相関が無く相補的なマーカーであり、肝細胞癌の治療効果判定マーカーとして、さらに再発の診断補助として、有用性が認められている。よって、本キットは肝細胞癌の診断において画像診断などと合わせて肝細胞癌の補助診断として使用される。 (①②③④⑤⑥)

本キットは電気化学発光免疫測定法を測定原理とする血中のPIVKA-II測定用医薬品であり、専用測定装置を使用することにより、高感度（10mAU/mL）、広い測定レンジ（10～75,000mAU/mL）、さらに短時間測定（反応時間約20分）を特長としている。 (⑦)

【性能】

1. 性能

- (1) 感度
標準抗原液10mAU/mLを試料として試験を行うとき、得られる発光量は、標準抗原液0 mAU/mLの平均発光量に標準偏差の2倍を加えた値より大きい。
- (2) 正確性
3濃度の管理用検体を試料として試験を行うとき、得られる測定値は、既知濃度の80～120%である。
- (3) 同時再現性
標準抗原液100mAU/mL及び10,000mAU/mLを試料とし、同時に5回測定を行うとき、変動係数（CV値）はいずれも10%以下である。
- (4) 測定範囲
本キットの測定範囲は10～75,000mAU/mLである。

2. 相関性試験成績

- (1) 血清検体（126検体）を使用し、「ピコルミPIVKA-II」（ECLIA法）との相関性を検討した結果、相関係数 $r = 0.999$ 、回帰式 $y = 1.084x - 54.730$ であった。
- (2) 血清検体（126検体）を使用し、A社製品（CLEIA法）との相関性を検討した結果、相関係数 $r = 0.995$ 、回帰式 $y = 1.060x - 71.579$ であった。
- (3) 血漿検体（55検体）を使用し、「ピコルミPIVKA-II」（ECLIA法）との相関性を検討した結果、相関係数 $r = 1.000$ 、回帰式 $y = 0.991x + 7.706$ であった。

【使用上又は取扱い上の注意】

1. 取扱い上（危険防止）の注意

- (1) 試料（検体）は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱うこと。
- (2) 検査にあたっては、感染の危険を避けるため、使い捨て手袋を着用し、マイクロピペット等の安全ピペットを使用すること。口によるピペティングは行わないこと。
- (3) 試薬が誤って目や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。

2. 使用上の注意

- (1)使用期限を過ぎた試薬は使用しないこと。
- (2)抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液、ルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液、キャリブレーター及び反応用溶液は正確な反応が得られるように組み合わせてあるので、製造番号の異なる試薬を組み合わせて使用しないこと。また、同一の製造番号の試薬であっても、試薬を注ぎ足すことは行わないこと。

3. 廃棄上の注意

- (1)試料（検体）中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合があるので、廃液、使用済み器具などは次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度1,000ppm、1時間以上浸漬）又はグルタールアルデヒド（2%、1時間以上浸漬）による消毒処理あるいはオートクレーブ（121℃、20分以上）による滅菌処理を行うこと。
- (2)試薬は保存剤として以下のとおりアジ化ナトリウムを含有している。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の強い金属アジドを生成することがあるので、廃棄の際は多量の水とともに流すこと。
抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液、ルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液、反応用溶液、キャリブレーター（溶解後）、標準抗原（溶解後）及びBF洗浄液：0.1w/v%
発光電解液：0.05w/v%
- (3)装置使用による廃液は、各測定装置の廃棄物処理方法に基づいて処理すること。
- (4)試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従って処理すること。

＊ ＊ ＊【保管方法、有効期間】

1. キットとしての保管方法及び有効期間

2～10℃ 12ヵ月

2. 各構成試薬の保管方法及び有効期間

- | | |
|-----------------------------|------------|
| (1)抗PIVKA-IIモノクローナル抗体結合ビーズ液 | 2～10℃、21ヵ月 |
| (2)ルテニウム標識抗プロトンビンモノクローナル抗体液 | 2～10℃、21ヵ月 |
| (3)キャリブレーター | 2～10℃、21ヵ月 |
| (4)反応用溶液 | 2～10℃、21ヵ月 |
| (5)標準抗原（6濃度） | 2～10℃、21ヵ月 |
| (6)BF洗浄液 | 室温、12ヵ月 |
| (7)発光電解液 | 室温、12ヵ月 |

外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

BF洗浄液及び発光電解液は、高温、直射日光を避け、室温で保存すること。

【包装単位】

ピコルミPIVKA-II MONO…………… 1箱 [100回測定用]

別売品包装

- ・ピコルミPIVKA-II MONO標準抗原（6濃度）…………… 1箱
- ・ピコルミBF洗浄液…………… 1本
- ・ピコルミ発光電解液…………… 1本

【主要文献】

- ①Liebman H. A. et al. : New Engl. J. Med. 310, 1427 (1984)
- ②藤山重俊ら：肝胆膵 11, 539 (1985)
- ③藤山重俊：消化器科 5, 55 (1986)
- ④奥田博明ら：肝胆膵 14, 759 (1987)
- ⑤松木康彦ら：肝臓 28, 1073 (1987)
- ⑥服部 信ら：臨牀と研究 65, 941 (1988)
- ⑦高津和子ら：臨牀と研究 73, 2656 (1996)
- ⑧丸山勝也ら：The Medical & Test Journal 791, 6 (2001)

＊ ＊ ＊【問い合わせ先】

積水メディカル株式会社 学術担当
電話番号0120-249-977
FAX番号0120-247-477

＊ ＊ ＊【製造販売業者の名称及び住所】

製造販売元

積水メディカル株式会社
東京都中央区日本橋二丁目1番3号